

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-371003

(43)Date of publication of application : 26.12.2002

(51)Int.Cl.

A61K 35/78

A61P 3/10

// A23L 1/30

(21)Application number : 2001-180932

(71)Applicant : KIKKOMAN CORP

(22)Date of filing : 15.06.2001

(72)Inventor : UCHIDA RIICHIRO

ASAI SHOJI

IWAI YUKIHIKO

SOMEYA TAKAO

HIGUCHI TAKESHI

TOBE KOUICHIROU

## (54) INHIBITOR AGAINST BLOOD SUGAR LEVEL INCREASE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a component having an activity of insulin-like action, effective for preventing and treating hyperglycemia such as diabetes and diseases caused by hyperglycemia, or the like, a prophylactic agent, a therapeutic agent and a food containing the active ingredient of the component.

SOLUTION: This inhibitor against blood sugar level increase comprises a concentrated essence of a fermented substance of barley as an active ingredient, is made into a tablet or a capsule and added to various kinds of foods. A distillation residue of Japanese distilled spirit of barley is efficiently used as a raw material for the concentrated essence of the fermented substance of barley.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 10.08.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-371003

(P2002-371003A)

(43)公開日 平成14年12月26日 (2002.12.26)

(51)Int.Cl.

A 61 K 35/78

A 61 P 3/10

// A 23 L 1/30

識別記号

F I

A 61 K 35/78

A 61 P 3/10

A 23 L 1/30

マークコード(参考)

U 4 B 0 1 8

4 C 0 8 8

B

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願2001-180932(P2001-180932)

(22)出願日 平成13年6月15日 (2001.6.15)

(71)出願人 000004477

キッコーマン株式会社

千葉県野田市野田250番地

(72)発明者 内田 理一郎

千葉県野田市野田250番地キッコーマン株  
式会社内

(72)発明者 浅井 祥二

千葉県野田市野田250番地キッコーマン株  
式会社内

(72)発明者 岩井 幸彦

千葉県野田市野田250番地キッコーマン株  
式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血糖値上昇抑制剤

(57)【要約】

【課題】 インスリン様作用活性を有し、過血糖症、例  
えば糖尿病及びこれに起因する疾病などの予防及び治療  
に有効な成分、その有効成分を含有させた予防、治療  
剤、食品を提供する。

【解決の手段】 麦類発酵物の濃縮エキスを有効成分とし  
て錠剤、カプセル剤とするほか、各種食品に添加する。  
麦類発酵物の濃縮エキスの原料としては、麦焼酎の蒸留  
残滓が有効に利用できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 麦類発酵物の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤。

【請求項2】 麦類発酵物の蒸留残滓濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤。

【請求項3】 麦類発酵物の濾過液又は上澄液の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤。

【請求項4】 麦類発酵物の蒸留残滓の濾過液又は上澄液の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤。

【請求項5】 麦類発酵物の蒸留残滓が麦焼酎の蒸留残滓である請求項2又は4記載の血糖値上昇抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、麦類発酵物の濃縮エキス又は麦類発酵物の蒸留残滓濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 哺乳動物が摂取した炭水化物は、口腔及び胃内で唾液 $\alpha$ -アミラーゼによりある程度消化（水解）され、次いで、十二指腸及び空腸内で胰 $\alpha$ -アミラーゼにより本格的に消化されてオリゴ糖や二糖類となり、これらが更にグルコアミラーゼ、マルターゼなどのグルコシド加水分解酵素により加水分解され、最終的にはグルコースなどの单糖類となり、腸管膜上の纖毛から吸収される。そして炭水化物の摂取後には、この吸収されたグルコースにより、一次的に血糖値が上昇するいわゆる過血糖症状が起こるが、この症状は、通常生体における恒常性維持システムによって、血糖値が一定の範囲に調整されることによって回復する。

【0003】 ところが、食飴性過血糖症状が長時間持続したり、血糖値が異常に高値を示すなどの糖代謝異常となると、過血糖症と称される疾患となり、糖尿病などの症例をもたらす。この糖尿病は、過食やストレスなど様々な要因によって起こる過血糖症状がインシュリンの多量の分泌を促進し、これが原因となってインシュリンレセプターの感度低下や胰臓ラングルハンス氏島 $\beta$ 細胞疲弊を起こし、結果的にインシュリンの分泌が減少し、細胞中にグルコースが取り込めなくなり、血液中のグルコースの調整ができなくなることにより発症する。また、この糖尿病は、高脂血症、高血圧、動脈硬化症、自律神経障害、白内障など多くの重い合併症を引き起こすことが知られている。

【0004】 このような過血糖症の有力な治療薬として、消化酵素阻害剤、例えば $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を含有させた薬剤が知られている。しかしながらこれらは、腹部膨満、鼓腸、放屁増加、軟便、下痢、腹痛などの副作用があるという欠点を有している。

【0005】 一方、麦は他の食品より食物纖維が多く含まれており、この食物纖維の効果により胃から消化管への食物の移動が遅くなり、その結果消化吸収が遅延さ

れ、他の食物と比較すると血糖値の上昇が穏やかであることが古くから知られている。しかしながら、麦そのものは他の食物よりは血糖値が上がりにくいといった程度の活性であり、また麦には血糖値上昇の原因となる糖分も多く含まれていることから、糖尿病の治療又は予防に用いるには十分な活性とは言えない。また、麦由来の食物纖維は水不溶性の食物纖維が多く、食品等には応用しにくいといった問題点も有している。

【0006】 一方、麦類を原料とした発酵食品として焼酎、ビール等がある。そして焼酎については蒸留物、ビールについてはろ液が商品であり、副産物である焼酎粕、ビール粕は一部が家畜用の飼料あるいは農業用の肥料等に利用されているが、大部分は海洋投棄、大地還元、焼却等により処分されている。しかしながらこれらの処分方法は環境問題の観点からも好ましいものではなく、何らかの有効利用が望まれている。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は産業廃棄物として問題となっている焼酎粕やビール粕中の有効成分を探索し、もってこれら副産物の有効利用をはかることを課題とするものである。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、前記課題を達成するために銳意研究を重ねた結果、麦類を酵母を用いて糖質を資化した発酵物中に、インスリン様作用物質が含まれていることを見出した。そしてこれらのインスリン様作用物質を過血糖症の治療及び予防剤として用いることにより、前記した従来技術の欠点を克服できることを見いだし、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。すなわち本発明は麦類発酵物の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤であり、また麦類発酵物の蒸留残滓濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤である。さらに麦類発酵物の濾過液又は上澄液の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤であり、また麦類発酵物の蒸留残滓の濾過液又は上澄液の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤である。そして特に麦焼酎の蒸留残滓の濃縮エキスを有効成分とする血糖値上昇抑制剤である。以下、本発明について詳細に説明する。

## 【0009】

【発明の実施の形態】 本発明における麦類発酵物とは大麦、小麦、燕麦等の麦類あるいはふすま等を酵母発酵により糖質を資化したものであって、具体的には焼酎もろみやビールもろみ等が挙げられる。また麦類発酵物の蒸留残滓とは、上記発酵物を加熱蒸留してアルコールを除去した残滓であって、具体的には焼酎粕等が挙げられる。このような麦類発酵物やこれの蒸留残滓は、通常水分が80%以上含むものであり、これを加熱濃縮したりあるいはスプレードライ等して目的とする濃縮エキスを得る。こうして得られた濃縮エキスは、麦類の纖維質等

の水不溶物を含んだエキスでありこれらの水不溶物を予め除去した後、濃縮してもよい。例えば麦類発酵物やこれの蒸留残滓を圧搾、濾過して得られる濾過液、あるいは遠心分離して得られる上澄液を加熱濃縮、スプレードライ等して濃縮エキスを得る。

【0010】濃縮エキスを得る原料の一つである麦焼酎粕は、焼酎用酵母を用いて大麦中に含まれている糖質を発酵させてアルコールに変換し、そしてそのアルコールを蒸留した蒸留残滓であるため、麦由来の有用成分及び発酵過程で生成する様々な有用成分のほとんどが蒸留残滓に残ることとなる。また血糖値上昇の原因となる糖質も発酵により除かれている。このようなことから麦焼酎粕は本発明の最も好ましい原料である。

【0011】例えば、大麦を、常法により水洗、浸漬、水切り、蒸煮・蒸きょう、放冷などの原料処理工程を経たのち、焼酎製造に用いられる白麹菌、例えば、*Aspergillus kawachii*などの種麹を接種混合し、30～45℃の製麹適温にて40～45時間、製麹する。このようにして得られた麹に、水及び酵母培養液を添加し、混合したのち、常法により糖化発酵させて一次もろみを得る。ここで用いられる酵母としては、通常の焼酎製造に用いられる酵母、例えば、鹿児島焼酎酵母、協会焼酎酵母（2号）などが挙げられる。

【0012】次に必要によりこの一次もろみに、常法により蒸煮・蒸きょうなどの原料処理を施した掛け原料、及び必要により水を添加し、混合した後常法により18～30℃で10日～20日間さらに糖化発酵させて熟成もろみを得る。この掛け原料としては、通常用いられるものがそのまま使用されるが、例えば麦のほかにも必要により、そば、トウモロコシなどの穀類、いも類、黒糖などを用いることもできる。この様にして得たもろみをそのまま濃縮して濃縮エキスとしても良いが、通常はアルコール分を蒸留した残滓を濃縮して濃縮エキスとする。この濃縮エキスは水不溶物をも含有するので、必要により残滓を濾過、遠心分離等によって固液分離し、濾過液や上澄液の液部を加熱濃縮、凍結乾燥あるいはスプレードライなどして濃縮エキスを得る。

【0013】こうして得られた濃縮エキスの活性本体は未だ明らかではないが、後述するとおり焼酎蒸留残滓をODSカラムを用いて水溶出分画及びアルコール溶出分画とに分画したところ両分画にインスリン様作用を示したことから（実施例2及び3）、その活性本体は複数含まれていると考えられる。また投与量の関係上インスリン様活性を強くしたい場合は、シリカゲルカラム、ODSカラム、イオン交換樹脂、分子ふるいなど適当なカラムを用い、有効成分を濃縮することもできる。また、後述する実施例1で得た大麦発酵エキスは実質上グルコシダーゼ及びアミラーゼ阻害作用は認められず、また水溶性食物繊維であるβ-グルカンの含量も1.7%と少なかった。また、インスリン活性を増強すると報告されて

いるクロム含量は100ppb以下であり、事実上含まれていなかった。これらのことから麦由来の抽出エキスの血糖値上昇抑制作用は実施例3及び4に示すとおりインスリン様作用が主であると考えられた。なお大麦を含むアルコールで抽出した抽出物にもインスリン様作用があることが確認されたが、大麦発酵物の濃縮エキスより活性が低いものであった。

【0014】本発明の血糖値上昇抑制物質の人への投与方法はそのメカニズムから経口投与及び静脈内注射のいずれの方法も用いることができる。そしてその投与量は、投与方法と症状の程度、患者の年齢、体重などにより異なるが、通常、成人一人1回投与当たり、濃縮エキスとして0.1g～20g、好ましくは0.5g～5gの範囲が選ばれる。

【0015】本発明の血糖値上昇抑制剤は、それ自体又を錠剤、散剤、液剤等にし糖尿病等の治療又は予防等に用いることができるが、これを食品、例えばコーヒー、清涼飲料水、スープ、果汁、ジャム、ビスケット、パン、パスタその他の食品に添加することにより、インスリン様作用効果を有する健康保持用の食品とすることもできる。以下に実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は、これらの例によってなんら限定されるものではない。

#### 【0016】

##### 【実施例】実施例1（大麦発酵エキス）

大麦を、常法により洗浄、浸漬、水切り、蒸煮、放冷したのち、これに種麹として河内菌白麹（*Aspergillus kawachii*：河内源一郎商店製）を麦重量の0.1%接種混合し、恒温恒湿槽で30～43℃の製麹適温にて製麹管理して得た麹200gに、水240ml及び常法により培養して得た酵母（鹿児島焼酎酵母：鹿児島県酒造組合連合会製）の培養液の適量を添加、混合して20℃で7日間糖化発酵させ、一次もろみを得た。次に、この一次もろみに大麦400g、水660mlを加え、14日間糖化発酵させ熟成もろみを得た。発酵終了後、その発酵液を蒸留しアルコール分を除去した。次にその残滓をセライトを用いて濾過し、濾液を濃縮し凍結乾燥を行うことにより大麦発酵エキス固形分40gを得た。

【0017】実施例2（大麦発酵エキス水分画及び大麦発酵エキスエタノール分画）

実施例1で得た大麦発酵エキス固形分20gをODSカラム（300ml）で分画し、水溶出分画及びエタノール溶出分画をそれぞれエバポレーターを用いて濃縮後、凍結乾燥を行い水溶出分画13.1g及びエタノール溶出分画5.9gを得た。

【0018】実施例3（試験管内インスリン様作用検定試験）

##### ①試験サンプルの調整

実施例1～2で得た大麦由来インスリン様作用物質3種

(大麦発酵エキス、大麦発酵エキス水溶出分画及び大麦発酵エキスエタノール溶出分画)を水で溶解し、それぞれ20mg/mlとした。

### ②脂肪細胞の調整

ウイスター系雄ラット(体重150g前後)の副こう丸脂肪組織を採取し、M. Rodbellらの方法(The Journal of Biological Chemistry、第239巻、第375頁(1964年)]に従い、コラグナーゼ処理して遊離脂肪細胞を調製した(脂肪細胞数 $4 \times 10^5$  cells/ml)。

### 【0019】③活性の測定

試験管に上記試験サンプル50μl(試験最終濃度は1mg/ml)、エピネフリン10μg/ml溶液100μl(最終濃度1μg/ml)、蒸留水100μl、クレブス・リンガー・バイカーボネート(Krebs-Ringer Bicarbonate)緩衝液(2.5%牛血清アルブミン及び5mMグルコース含有)250μl及び上記脂肪細胞500μl(最終脂肪細胞数 $2 \times 10^5$  cells/ml)を加えトータル1.0mlとした。この試験管中の空気を5%CO<sub>2</sub> airで置換し\*20

\*37度で2時間ゆるく振盪保温した。反応終了後、氷冷することにより反応を止め、遠心分離することにより脂肪細胞と反応液とを分離し、反応液の下層を分取し、60度10分の熱処理をすることにより酵素を失活させた。そしてこの液中の遊離脂肪酸量をNEFA C-テストワコ(遊離脂肪酸測定キット、ワコ(株)製)を用いて測定した。試験サンプルの代わりに蒸留水を用いたものをコントロールとし、エピネフリン溶液の代わりに蒸留水を用いたものをブランクとした。同様に試験サンプルの代わりにインスリン(最終濃度15μU/ml)を用いたものをポジティブコントロールとした。また、試験後試験サンプルの細胞毒性を調べる目的で倒立型顕微鏡を用いた脂肪細胞の検査を行った。

【0020】試験結果を表1に示す。なお、試験結果の遊離脂肪酸の遊離%はエピネフリンを用いて脂肪細胞を刺激したときの遊離脂肪酸の分泌量を100%として示してあり、インスリン様作用が強いサンプルほど遊離脂肪酸の遊離%が低くなる。

### 【0021】

#### 【表1】

試験サンプル名	遊離脂肪酸の遊離%
コントロール(エピネフリン刺激のみ)	100
インスリン(ポジティブコントロール)	44
大麦抽出エキス(参考)	65
大麦発酵エキス(実施例1サンプル)	33
大麦発酵エキス水分画(実施例2サンプル)	36
大麦発酵エキスエタノール分画(実施例2サンプル)	56

【0022】表1に示すとおり、全てのサンプルにインスリン様作用があることが判明した。また試験後の脂肪細胞を倒立型顕微鏡用いて観察を行ったところ、細胞毒性は認められなかった。

### 【0023】実施例4(大麦発酵エキスの抗糖尿病作用)

#### (1) 使用動物

市販の体重25~30gのマウス[Crj:CD-1 (ICR)日本チャールス・リバー社製]

#### (2) 実験方法

あらかじめ20時間絶食させたマウス各群5匹に、実施例1で調整した大麦発酵エキス、及び糖質としてコーンスターを滅菌蒸留水で液状にし、経口投与して強制摂取させた。投与群には、体重1Kg当たり、大麦発酵エキス100mg及びコーンスター2000mgを投与した。また対照群には、大麦発酵エキスを投与しない以外は、前記と同様にして調製し、摂取させた。

【0024】そして、摂取前及び摂取して30、60、90、120、180、240分経過後のマウスの眼窩静脈叢より採血を行い、血中グルコース量(血糖値(mg/dl))を測定し、コーンスター摂取後の血糖値上昇に対する抑制効果、すなわち抗糖尿病作用を調べ

た。その結果を図1に示す。なお、血糖値上昇に対する抑制効果は、t-検定により判定した。また血中グルコース濃度は、血糖値測定機「アントセンス」(バイエル・三共(株)製)を用いて測定した。また、\*はP<0.05を意味する。

【0025】図1からわかるように、本発明インスリン様作用物質である大麦発酵エキスの投与群は、対照群に比して有意に血糖値の上昇を抑制するので、大麦発酵エキスが、糖尿病の予防または治療剤として有効であることが分かる。なお、投与後の各マウスの排便を観察したところ、投与群では下痢、軟便などの副作用は観察されなかった。

【0026】以下の実施例5~7で用いた大麦発酵エキスは実施例1記載の大麦発酵エキスと同様のものである。

#### 実施例5(経口用錠剤)

下記(1)~(4)に示す各成分を調製した。

- (1) 大麦発酵エキス 10g
- (2) マンニット 20g
- (3) バレイショデンプン 40g
- (4) ステアリン酸マグネシウム 3g

上記(1)と(2)を混合し、これに(3)を10%デ

ンプン糊として加え、粒状化し、これをNo. 60メッシュ (B. S.) のふるいを通して、更にNo. 16メッシュ (B. S.) のふるいで選別し、この粒子を(4)と混合した後、打錠機で直径10mm、1錠当たりの重量が500mgの錠剤とし、本発明の過血糖症若しくは糖尿病の予防・治療剤(経口用錠剤)とした。

【0027】実施例6(カプセル剤)

大麦発酵エキスをカプセルに200mg充填し、カプセル状の本発明の過血糖症若しくは糖尿病の予防・治療剤を調製した。

【0028】実施例7(内用液剤)

大麦発酵エキス1gに、安息香酸(4.5v/vエタノール)0.1ml及び精製水を加えて全量を10mlとし、本発明の過血糖症若しくは糖尿病の予防・治療剤

\*(内用液剤)を調製した。

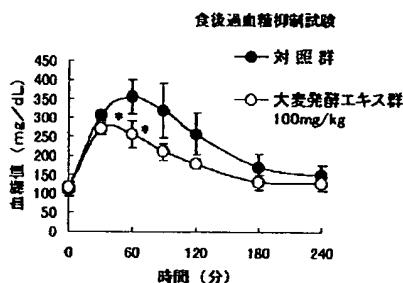
【0029】

【発明の効果】本発明の麦類発酵物の濃縮エキスは、脂肪細胞に対しインスリン様作用を有し、しかも下痢、軟便などの副作用もないで、過血糖症、糖尿病及びこれらに起因する高脂血症、脂肪肝、自律神経障害、動脈硬化症、白内障などの予防又は治療剤、特に糖尿病の予防又は治療剤として、また食品に加えることにより機能性を有する食品としてして優れた効果が得られる。

10 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は投与した大麦発酵エキスの濃度及びそれを摂取後の経過時間と、マウスの眼窩静脈叢より採血した血液中の血糖値(mg/dl)との関係を示す図。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 染谷 孝男

千葉県野田市野田250番地キッコーマン株  
式会社内

(72)発明者 樋口 猛

千葉県野田市野田250番地キッコーマン株  
式会社内

(72)発明者 戸邊 光一郎

千葉県野田市野田250番地キッコーマン株  
式会社内

Fターム(参考) 4B018 MD49 MD91 ME03 MF01 MF06

4C088 AB73 CA11 CA15 CA17 CA25  
NA14 ZC35